Eumydrin

ein neuer Atropinersatz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Willy Erbe,
prakt. Arzt.

MÜNCHEN 1903.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Eumydrin

ein neuer Atropinersatz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Willy Erbe,
prakt. Arzt.

ACAD. MED. BIBL.

MÜNCHEN 1903.
Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Callwey.

Referent: Herr Professor v. Bauer.

Meinen lieben Eltern gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552325_0189

Von den Alkaloiden aus der Gruppe der Tropeine sind in unserem deutschen Arzneibuche nur die 3 Präparate, Atropinsulfat, bromwasserstoffsaures Homatropin und bromwasserstoffsaures Scopolamin offizinell aufgeführt. — Die allgemeinste Verwendung findet sicher das Atropinsulfat, während das Salz des Homatropins (des Mandelsäureesters des Tropins) ausschliesslich für ophthalmologische Zwecke dient wegen des im Vergleich zum Atropinsulfat rascheren Schwindens der Pupillenerweiterung und der Accomodationslähmung. Von dem bromwasserstoffsauren Scopolamin wird ausser gelegentlicher ophthalmologischer Anwendung besonders die sedative auf das Centralnervensystem in der psychiatrischen Praxis benutzt.

Die einzige regelmässige Indication, bei welcher von der das Centralnervensystem erregenden Wirkung des Atropins Gebrauch gemacht wird, ist antagonistisch gegen die Lähmung des Gehirns bei Morphiumvergiftung. Im übrigen würde die Therapie sicher gern auf die „centralen" Atropinwirkungen verzichten und dafür die sogenannten peripheren in den Organgebieten, auf welche das Atropin lähmend wirkt, zweckmässig auszunutzen suchen, wenn nicht die central erregende Wirkung sogleich bei einer geringen Verstärkung der Dosis für das Allgemeinbefinden sehr störend dazwischen käme.

Die peripheren Organgebiete, auf welche das Atropin lähmend einwirkt, sind:

1. die Adaptions- und Accommodationsapparate des Auges;
2. die Hemmungsvorrichtungen des Herzens;
3. die Endigungen der Sekretionsnerven aller eigentlichen Drüsen. In praxi wird hiervon Gebrauch gemacht bei zufälligen Vergiftungen durch Pilocarpin, wie solche z. B. durch versehentliches Austrinken von Haarwuchsmitteln statt Einreiben auf die Kopfhaut zu stande kommen. Ferner bei den erschöpfenden Nachtschweissen der Schwindsüchtigen;
4. die motorischen Nervenendigungen in Organen mit glatter Muskulatur wie am Darm, den Bronchialmuskeln. Letztere Verwendung wäre in ausgiebigerem Masse z. B. bei „essentiellem" Asthma sehr erwünscht.

Mit der vom Arzneibuche zugelassenen Maximaldose von 1 mgr pr dosi und 3 mgr pro die lassen sich allerdings bei innerlicher Darreichung diese „peripheren" Wirkungen in einer für therapeutische Bedürfnisse wohl selten ausreichenden Stärke erreichen. Das Ueberschreiten der Maximaldose bedingt aber, wie aus dem von Schmiedeberg (Grundriss der Pharmakologie 1902, S. 133 u. 134) gegebenen Résumé der Versuche v. Schroff's, Michea's und Meuriot's über die Dosierung des Atropins bei innerlicher Anwendung an Menschen hervorgeht, bereits bei Einnahme von 3 bis 5 Milligramm auf einmal schon unerwünscht starke Beeinflussung des Centralnervensystems. v. Schroff hebt bei der Dosis von 3—5 Milligramm bereits hervor: Mattigkeit, taumelnden Gang, Aufregung, Unruhe, hastige Bewegungen.

Für die synthetische pharmaceutische Chemie ist daher der S. 131 in dem Schmiedeberg'schen Grundriss enthaltene Passus sehr beherzigenswert; derselbe lautet folgendermassen:

„Alle diese Atropinwirkungen an peripheren Organen liessen sich zweckmässig in der Therapie verwerten, wenn es möglich wäre, sie ähnlich wie am Auge mit Sicherheit an dem gewünschten Organe isoliert hervorzurufen und in beliebiger Stärke lange Zeit hindurch zu erhalten. In der Regel aber treten die Wirkungen mehr oder weniger gleichzeitig an allen Organen ein, oder an solchen sogar am frühesten, an denen man sie am wenigsten wünscht. Zu den Wirkungen der letzteren Art gehört namentlich die Pulsbeschleunigung, die nicht nur lästig, sondern unter Umständen auch gefährlich ist. Unter den zahllosen möglichen Tropeinen werden sich bei eingehender Untersuchung voraussichtlich auch solche finden, die am Menschen ausschliesslich oder doch vorwiegend nur die eine oder andere dieser Wirkungen hervorbringen."

Ein Atropinderivat, in welchem die Einwirkung des Atropins auf das centrale Nervensystem aufgehoben war, empfing ich von den Farbenfabriken vormals Fried. Bayer & Co. zu Elberfeld unter der Bezeichnung Eumydrinnitrat. Es ist das salpetersaure Salz der Methylammoniumbase des Atropins. Eine pharmakologische Untersuchung von Salzen dieser Methylatropiniumbase liegt bereits aus dem Jahre 1869 von Brown und Thomas Fraser vor unter dem Titel: On the connection between chemical constitution and physiological action of the ammonium bases derived from Atropia und Conia. (Transactions of the royal society of Edinburgh. vol. XXV, p. 693 1869.)

Da diese zweite Abhandlung der beiden Autoren über Ammoniumbasen für die pharmakologische Orientierung genügend Daten enthält, wollen wir diese zunächst eingehender discutieren.

Dass von Seiten der pharmaceutischen Chemie nicht eher der Versuch gemacht worden ist, Atropiniumsalze therapeutisch prüfen zu lassen, daran dürfte wohl die objectiv zwar richtige, aber auf die Verhältnisse am Menschen keine Rücksicht nehmende Fassung ihrer Versuchsergebnisse durch die beiden englischen Autoren schuld sein; sie schreiben nämlich:

„In the previous part of this research we found that the chemical addition of jodide, or sulphate of methyl, or of ethyl greatly diminishes the lethal activity of strychnia, brucia, thebaia, codeia morphia and nicotia. We have now to announce that a similar operation per formed on atrophia, in place of diminishing, considerably increases the lethal activity of this alcaloid."

Diese These der beiden englischen Autoren ging ohne weitere Discussion in alle späteren referierenden Sammelwerke über. Als neusten Beweis citiere ich aus S. Fränkel's Arzneimittelsynthese (Berlin 1901) S. 222 die Sätze:

„Die Salze des Methyl und Aethylatropins sind für niedere Tiere in viel kleinerer Dosis letal wirkend als die Salze des Atropins selbst. Diese Derivate sind kräftiger lähmende Körper als Atropin selbst."

Das Fränkel'sche Referat lässt ebenso wie das von ihm benutzte Fraser'sche Original die Bedarfsverhältnisse der Atropin-Therapie am Menschen vollständig ausser Acht. Für den Menschen gelten aber folgende Daten:

Bereits durch die Maximaldose des deutschen

Arzneibuches 0,001 gr Atropinsulfat können schon Vergiftungen hervorgerufen werden. Tödlich wirkten bei einem dreijährigen Knaben bereits 0,095 gr und bei einem jungen Mann 0,13 gr. Nehmen wir 65 Kilo als Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen, so berechnet sich $\frac{5,13}{65} = 0,002$ gr pro Kilo als tödlich für ein menschliches Leben. In Fraser's Versuchen überstand dagegen ein nur 3172 gr schwerer Hund trotz sehr schwerer Vergiftungserscheinungen noch die subcutane Injection von 0,6 gr Atropinsulfat. Demnach ist für den Hund die beinahe tödliche Dosis $\frac{0,6}{3,17} =$ 0,189 gr pro Kilo Hund.

Der Vergleich der beiden pro Kilo Körpergewicht berechneten letalen Dosen zeigt uns, dass der Hund das Atropinsulfat $\frac{0,189}{0,002}$ d. i. 94 mal besser verträgt, als der Mensch; bei letzterem ist demnach die Empfindlichkeit des Gehirns und Rückenmarkes gegen Atropin entsprechend grösser.

Bei Ueberführung des tertiären Atropins in seine quaternäre Ammoniumbase verschwinden die Centralnervensystemwirkungen, wie dies 1869 Brown und Fraser mit den Worten beschrieben:

„We have also seen and our observations agree with those of many previous experimenters, that when a salt of atropia is administered in a large dose to a dag, the predominant symptoms are those of paralysis coexisting with convulsions. The experiments we have now described show that convulsions are never produced by the salts of methyl atropium, but that the prédominating symptoms of their action are those of

paralysis alone. It is therefore obvious that by the chemical addition of jodide or sulphate of methyl, some important change has been affected in the action of atropia, by which its power to produce convulsions has been removed."

Zur objektiven Feststellung und Vergleichung der Grosshirnwirkungen von Atropinsulfat und von Salzen der Methylatropiniumbase bedienten wir uns desselben Prinzipes, nach dem in der amerikanischen Literatur der Einfluss der verschiedenen Ernährungsweise durch Fleisch, Kohlehydrate oder Fett bei gleichem Calorieengehalt der Nahrung auf die Lebhaftigkeit der Eichhörnchen gemessen wurde. Sie war bei Fleischfütterung sichtbar erhöht und liess sich präcis in Zahlen ausdrücken, indem eine mit der Lauftrommel verbundene Zählvorrichtung die vom Eichhörnchen gelaufenen Touren zählte.

Ein lebhafter Pinscherhund (16 Kilo schwer) wurde in ein Laufrad von entsprechender Grösse gebracht, das mit einer Zählvorrichtung versehen war, die alle Touren, einerlei ob der Hund im Rad vor- oder rückwärts lief, addierte. Alle 5 Minuten wurde die Zahl der gelaufenen Umdrehungen des Rades notiert und nach einer etwa einstündigen Normalbeobachtung die zu prüfende Substanz injiciert und der Versuchshund wieder in das Laufrad zurück gebracht. Dabei wurden folgende Versuchsprotokolle erhalten mit verschiedenen Dosen von Atropinsulfat:

Die Grosshirnwirkung des Atropins ist bei den Hunden und ebenso bei Hähnen eine d e p r e s s i v e; bei genügender Grösse der Dosis versinken die Tiere sogar in Schlaf. Die Abstumpfung der Lebhaftigkeit gibt sich auch bei kleineren Atropindosen sehr bald in einer Verminderung der Tourenzahl zu erkennen.

Versuch mit 0,01 Eumydrinnitrat.

Kurzes Résumé: Der Zweck, an Stelle der subjektiven Beschreibung eine objektive Zahl zu geben, wurde durch die Laufradversuche sehr gut erfüllt. Ihre Ergebnisse sind in beifolgenden Diagrammen (s. Beilage) zu überblicken und sofort die Unwirksamkeit des Eumydrinnitrates auf das Centralnervensystem zu erkennen.

Atropin-Laufradversuche am Hund.

I. Versuch.

9 h 10	06090	—	10 h 55	Reagiert nicht auf	
— 15	06130	40		eine vorgehaltene Katze	
— 20	06163	33	11 h	06436	1
— 25	06193	30	— 5	—	0
— 30	06237	44	— 10	06437	1
— 35	06258	21	— 15	Schläft	0
— 40	06308	50	12 h 5	—	0
— 45	06353	45	— 10	06440	3
— 49	0,01 g Atropinsulfat		2 h	—	0
— 50	06358	5	— 5	06443	3
— 55	06402	44	3 h 10	—	0
10 h	06420	18	— 15	06458	5
— 5	06432	12	— 30	—	0
— 10	06434	2	— 35	06474	16
— 15	06435	1	— 40	06491	17
— 20	—	0	— 45	06527	36
— 25	Schläft	0	— 50	06560	33
— 50	Erwacht	0	— 55	06585	25

II. Versuch.

8 h 25	07536	—	8 h 35	07600	38
— 30	07562	26	— 40	07635	35

8 h 45	07661	26
— 50	07702	41
	Hört das Huhn	
— 55	07792	90
9 h	07948	156
— 5	08001	53
— 10	08042	41
— 15	08069	27
— 20	08100	31
— 25	08123	23
— 30	08152	29
— 35	08192	40
— 36	**0,003 g Atropin-sulfat**	
— 40	08226	34
— 45	08243	17
— 50	08288	45
— 55	08301	13
10 h	08315	14
— 5	08338	23
— 10	08344	6
	Im Hinterteil gelähmt	
— 15	—	0

10 h 45	08351	7
	Reagiert auf die vorgehaltene Katze	
— 50	08362	11
— 55	—	0
11 h 10	08363	1
— 20	08365	2
12 h	08366	1
— 5	08368	2
— 10	08371	3
— 15	08386	15
	Katze vorgehalten	
— 20	—	0
2 h	08405	19
— 5	08416	11
— 10	08424	8
— 15	08438	14
— 20	08462	24
— 25	08486	24
— 30	08518	32
— 35	08536	18
— 40	08559	23
— 45	08567	8
— 50	08588	21
— 55	08624	36
3 h	08658	34

III. Versuch.

7 h 30	06721	—
— 35	06763	42
— 40	06800	37
— 45	06830	30
— 50	06881	51
— 55	06898	17

8 h	06936	38
— 5	06988	52
— 10	07017	29
— 15	07051	34
— 20	07080	29
— 25	07119	39

8 h 30	07151	32	9 h 25	07440	4
— 35	07192	41	— 30	—	0
— 40	07219	27	2 h 5	07452	12
— 45	**0,005 g Atropin-sulfat**		— 10	07462	10
			— 15	07474	12
— 50	07267	48	— 20	—	0
— 55	07302	35	— 35	07476	2
9 h	07348	46	— 40	07480	4
— 5	07386	38	— 45	07500	20
— 10	07407	21	Reagiert wieder auf die vorgehaltene Katze		
— 15	07422	15			
— 20	07436	14	2 h 50	07503	3

IV. Versuch.

8 h 50	09560	—	10 h 20	09934	19	Sieht oft die Katze, welche im Zimmer herumläuft,
— 55	09590	30	— 25	09970	36	
9 h	09609	19	— 30	09991	21	
— 5	09651	42	— 35	10052	61	
— 10	09665	14	— 40	10160	108	
— 15	09665	0	— 45	10226	66	
— 20	09677	12	— 50	10284	58	
— 25	09700	23	— 55	10337	53	
— 30	09715	15	11 h	10367	30	
— 35	09733	18	— 5	10436	69	
— 40	09754	21	— 10	10494	58	
— 45	09791	37	— 15	10513	19	
— 50	09802	11	— 20	10579	66	
— 55	**0,015 g Methylatropiniumnitrat**		— 25	10602	23	
			— 30	10643	41	
10 h	09813	11	— 35	10691	48	
— 5	09835	22	— 40	10752	61	
— 10	09885	50	— 45	10778	26	
— 15	09915	30				

Es handelt sich weiter noch festzustellen, in welcher Stärke die „peripheren" Wirkungen erhalten geblieben sind.

Hierzu ist für das quantitative Studium die pupillenerweiternde Wirkung am Auge am geeignetsten.

Bereits Fraser hat das Atropinsulfat und das Methylatropiniumsulfat miteinander verglichen auf die Pupillenwirkung; er resümiert seine Versuche in folgenden Worten: (pag. 708).

[From these researches we leam that a drop of a solution containing the 1/128000 th of a grain of sulphate of atropia is capable of producing dilatation of the pupil in a dog, which lasts for eighteen hours. Comparing this result with that obtained in our experiment with the 1/100000 th of a grain of methyl-atropium, we are justified in considering that the addition of sulphate of methyl to atropia does not diminish the mydriatic action of this alkaloid to any extent.

Die Wiederholung der Versuche am Katzenauge, dessen spaltförmige Pupille für die Wahrnehmung feiner Unterschiede in der Pupillenweite sich noch besser als die Hundepupille eignet, ergab für die noch gerade wirksame Atropinmenge ganz ähnliche Werte wie sie Brown und Fraser angeben. Diese Mengen schwankten nämlich bei verschiedenen Katzen zwischen 0,000000425 gr und 0,000000715 gr für die Erzeugung einer gerade noch wahrnehmbaren Pupillendifferenz; der Mittelwert 0,00000057 fällt sogar sehr nahe mit dem Fraser'schen 0,0000005 gr zusammen.

Diese Dosierung geschah in der Weise, dass man von einer Stammlösung, etwa einer 1% Atropinsulfatlösung, aus einem und demselben Augentropfröhrchen,

das ausschliesslich zu diesen Versuchen reserviert war, immer nur einen Tropfen in ein Katzenauge einträufelte. Die Bestimmung des Volums der einzelnen von dem Augentropfröhrchen abfallenden Tropfen war durch Zählung der zum Auffüllen eines kleinen 5 ccm Masscylinders nötigen Tropfenzahl berechnet worden, damit war auch der Gehalt des Tropfens an dem untersuchten Mydriaticums bekannt. Sobald die Wirksamkeit einer bestimmten Verdünnung sich zeigte, wurde sofort eine halb so starke Lösung an einem zweiten Katzenauge geprüft und mit der Verdünnung auf die Hälfte weiter fortgeschritten bis endlich eine Concentration erreicht war, die sich als nicht mehr wirksam erwies, selbst während mehrstündiger Beobachtung.

Auf diese Weise ergab sich für das Jodmethylat des Atropins 0,00000095 gr von eben noch merkbarer Wirkung an der Katzenpupille. Für das Brommethylat des Atropins betrug dieser Wert 0,00000286 gr. Für die Anlagerungsprodukte aus Atropin und Dimethylsulfat Atropin und Chloracetamid, Atropin und Jodessigsäureäthylester entsprach dieser Wert nur 0,0000286 gr. Für das Salz der Ammoniumbase, welche durch Anlagerung von Benzylchlorid an Atropin entsteht, betrug diese Maximaldosis etwa 0,000286 gr.

Alle vorgenannten Verbindungen eignen sich wegen der Abschwächung ihrer peripheren Wirkung nicht für den therapeutischen Versuch. Allenfalls könnte noch das Jodmethylat benutzt werden. Nach Fraser's Angaben wird aber das Jodmethylat vom leicht löslichen Sulfat des Methylatropiniums an Wirksamkeit übertroffen.

„Apparently on account of its greater solubility, it is a rather more active salt than the iodide; and both

in rabbits and frogs its lethal activity was, accordingly, found to be much greater than that of atropia."

Das von Brown und Fraser zu ihren Tierversuchen benutzte und aus dem Jodmethylat des Atropins durch Umsetzung mit schwefelsaurem Silber dargestellte Sulfat des Methylatropiniums würde sich jedoch für die therapeutische Verwendung schon aus dem Grunde schwerlich eignen, weil es hochgradig hygroskopisch ist, wie dies aus den Worten der beiden Autoren hervorgeht:

„This salt is a white, crystalline substance, very deliquescent, and very soluble in cold water.

Frei von diesem Uebelstande des Sulfates ist jedoch das von den Farbenfabriken dargestellte Nitrat des Methylatropiniums, welches unter der Bezeichnung Eumydrinnitrat der I. mediz. Klinik zu München (Prof. Ziemssen) zur therapeutischen Prüfung zur Verfügung gestellt wurde. Es ist ein weisses, gut kristallisiertes und vollkommen luftbeständiges Salz. Bei der Prüfung seiner Wirksamkeit an der Pupille des Katzenauges ergaben sich als minimal wirksame Dosis in mehreren Versuchen die Werte von 0,000000715 gr und einmal sogar noch 0,00000036 gr Eumydrinnitrat. Daher erscheint das salpetersaure Salz des Methylatropiniums für den therapeutischen Versuch unter allen vorerwähnten Ammoniumsalzen des Atropins entschieden als das aussichtsreichste.

Von sonstigen, therapeutisch nutzbaren, peripheren Atropinwirkungen wurde mir noch mitgeteilt, dass der durch Reizung der intracardialen Herzhemmungsganglien, z. B. durch Muscarin, ferner Tetramethylammoniumsalze bewirkte Herzstillstand am Froschherzen ebensogut vom Eumydrinnitrat wie von dem Atropin-

sulfat aufgehoben wird, sodass das Herz wieder mit seiner normalen Frequenz schlägt.

Um die Resorptionsgeschwindigkeit von Atropinsulfat und Eumydrinnitrat zu vergleichen, wurde je 0,001 von beiden Salzen je einer Katze, deren Blutdruck am Kymographion aufgeschrieben wurde, unter die Haut injiciert. Mit Hilfe elektrischer Reizung des vorher blossgelegten Herzvagus wurde festgestellt, dass auf 0,001 Atropinsulfat die komplette Unerregbarkeit des Herzvagus 6 Minuten nach der Injection erreicht war, bei 0,001 Eumydrinnitrat dagegen nach 10 Minuten. Vorausgesetzt, dass in beiden Versuchen die Resorptionsbedingungen gleich günstig waren, würde daraus eine etwas langsamere Resorption des Eumydrinnitrats zu schliessen sein.

Eine fernere klinisch versuchenswerte Indikation wäre die Hypersecretion der Speicheldrüsen und der Nasenschleimhaut bei Jodismus ähnlichen Erscheinungen, wie sie bei Katzen nach Experimenten mit Jod beobachtet wurden. Durch subcutane Eumydrinnitrat-Injection wurde diese offenbar durch Vermittlung der Drüsennervendigungen ausgelöste abundante Sekretion sehr bald unterdrückt.

Wie die Tierversuche Crum, Brown's und Fraser's lehren, ist bei tödlichen Vergiftungen nach subcutaner Injection der Methyl-Atropiniumsalze die curareartige Lähmung der motorischen Nervenendplatten der Skeletmuskeln die Todesursache; bei genügend grosser Dosis der Ammoniumbase stirbt das Tier durch Erstickung, sobald die Atemmuskeln in ihren Bewegungen soweit durch die heranziehende Lähmung beeinträchtigt sind, dass sie die Sauerstoffversorgung des Tieres durch ihre Tätigkeit nicht mehr zu

decken vermögen. Nach Fraser sterben Kaninchen und Hunde bei Eingabe der Salze der Atropiniumbase in den Magen selbst nach sehr grossen Dosen nicht. (Vgl. p. 697.)

„we have not succeeded in obtaining any data by which to compare the relative activity of these substances when given to rabbits by the stomach. We have given in this manner as large a dose of both (Atropinsulfat und Methylatropiniumsalz) as thirty grains (= 1,8 gr) but have observed no obvious symptom with either substance, except dilatation of the pupils."

Wurde dagegen das Atropinsalz subcutan injiciert, so starben die Kaninchen und Hunde durch eine Dosis, die $\frac{1}{10\,000}$ ihres Körpergewichtes betrug, d. i. 0,1 gr pro Kilo. Für Eumydrinnitrat subcutan ergab sich bei der Katze ebenfalls 0,1 gr. In Form des Sulfates des tertiären Atropins war die tödliche Gabe des Atropinsalzes noch grösser als 0,189 gr pro Kilo. Die geringere Gefährlichkeit der tertiären Base zeigt sich nach Brown und Fraser noch ausgesprochener bei Fröschchen. Während bei Warmblütern etwas weniger als die doppelte Dosis von der Ammoniumbase erforderlich war, betrug die Differenz bei Fröschen sogar das 4,6fache, vgl. l. c. pag. 701:

„We learn from this experiment, that a dose of sulphate of methyl-atropium, equivalent to 1/4600 th. of the weight of a frog, is sufficient to produce a fatal result. As we have already mentioned, the minimum fatal dose of sulphate of atropia for frogs is about 1/900 th. or the 1/1000 th. of the weight of the animal, but after such doses death is usually preceeded by a

stage of tetanus. This stage was entirely absent in the experiment with sulphate of methyl-atropium."

Für die Veterinärtherapie wären daher Salze von Atropinium basen entschieden unzweckmässig. Die Curarewirkung der Ammoniumbase ist aber nach den Regeln der therapeutischen Praxis (vgl. Harnack's Arzneimittellehre 1883 S. 622) für Menschen und Tiere als gleich anzusehen, was schon daraus hervorgeht, dass die Prüfungsergebnisse verschiedener Curaresorten an Tieren als massgeblich zu Grunde gelegt werden für die Berechnung der beim Menschen zu injicierenden Dosis.

Für den Menschen ist ebenfalls wie bei Tieren 0,1 gr pro Kilo Körpergewicht als tödliche Dosis bei subcutaner Injection für das Methylatropiniumsalz zu setzen. Da die Dosis letalis für das Sulfat der tertiären Base Atropin beim Menschen 0,002 gr pro Kilo betrug, so ist aller Wahrscheinlichkeit nach das Methylatropinsalz $\frac{0{,}1}{0{,}002}$ d. i. 50 mal weniger gefährlicher als das officinelle Salz der tertiären Base.

Durch die Brown- und Fraser'sche Abhandlung wurden wohl die meisten verleitet, die Proportionen der letalen Dosen von tertiärem Atropin und quaternärem Atropinium aus den Tierversuchen unbesehen als auch für den Menschen gültig anzunehmen. Die besonders grosse Empfindlichkeit des menschlichen Gehirns gegen das tertiäre Atropin bedingt es also, dass das Giftigkeitsverhältnis des quaternären Atropiniums in der vorteilhaftesten Weise herabgesetzt erscheint. Dies gilt aber nur beim Menschen. Mit Rücksicht auf diesen Vorteil, der sich bei richtig angelegter, d. h. auf die Verhältnisse beim Menschen

passender Rechnung herausstellt, war die Prüfung eines Methyl-Atropiniumsalzes zwar schon seit dem Jahre 1869 für die Therapie von Interesse, wurde aber erst möglich, als an Stelle des zerfliesslichen und nicht genau dosirbaren Sulfates das haltbare und luftbeständige Nitrat vorlag, das sich vollkommen genau dosieren lässt.

Obige pharmakologische Prüfungen wurden im physiologischen Laboratorium der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. Elberfeld, von Herrn Prof. Dr. med. Dreser ausgeführt und spreche ich genannter Firma sowohl für Ueberlassung des Präparates wie der Versuchsresultate meinen verbindlichsten Dank aus.

Bei der ganzen Frage wird es sich hauptsächlich darum drehen, hat der Atropinabkömmling Eumydrin nennenswerte Vorzüge bei Anwendung in der ophthalmologischen und inneren Anwendung vor dem Atropinsulfat, so dass er darnach geeignet wäre, dieses zu verdrängen. Im folgenden werden sowohl die ophthalmologische Wirkungsweise, die Herr Dr. Neustätter festzustellen und deren Ergebnisse zu veröffentlichen er mir zu überlassen die Güte hatte, als auch die Anwendung am Krankenbett in der inneren Medizin einer kritischen Würdigung unterzogen.

Nach Versuchen von Herrn Prof. Dreser am Katzenauge haben Atropinsulfat und Eumydrin (in molekulären Mengen eingeträufelt) die gleiche mydriatische Wirkungsweise. Es war bei Atropin in der Menge von 0,000 000 425, bei Eumydrin von 0,000 000 357 5 eine deutliche Mydriasis wahrzunehmen.

Da, wie schon erwähnt, die Giftigkeit des Eumydrins im Verhältnis zu der des Atropins eine bedeu-

tend schwächere ist, namentlich die ernsten Wirkungen auf das Centralnervensystem fortfallen, so war es angezeigt, die Wirkung des Eumydrins auf das menschliche Auge festzustellen, da es durch seine Eigenschaften wohl geeignet schien, einen bedeutungsvollen Ersatz für das Atropin zu bilden.

Es war also zunächst die Dauer und Stärke der peripheren Wirkung zu bestimmen; sowohl von Atropin wie Eumydrin wurden die Wirkungen gleichconcentrierter Lösungen auf die Pupille und Accomodation festgestellt. Ausserdem mussten zum Vergleich noch das Homatropin und ein neuerdings von der Firma Merk in den Handel gebrachtes Präparat Methylatropiniumbromid herangezogen werden. (Ueber letzteres liegen Mitteilungen vor von Vaubel in der Zeitschrift für Therap. & Hygiene des Auges 1902 Nr. 2.)

1. Vergleich von 1% Atropinlösung mit 1% Eumydrinlösung am gesunden Auge.

Es wurden bei allen Versuchen $3^1/_2$ gtt. der zu untersuchenden Lösungen eingeträufelt und sowohl Eintritt wie Höhepunkt der Mydriasis festgestellt. Bestimmt wurde ferner die jeweilige Verschiebung des Nahepunktes, der in 10 cm Entfernung liegend bei dem nicht instillierten Auge der Versuchsperson gefunden wurde, um so auch den Zeitpunkt bis zur vollkommenen Lähmung der Accomodation feststellen zu können.

Atropin 1% $3^1/_2$ gtt.

			N. P.	Puls
16. X.	5^h	eingeträufelt v. H. Dr. N.	10	98
	5^h 15	Mydriasis beginnt . . .	15	98
	5^h 30	„ $^2/_3$	20	100
	5^h 45	„ maximal . .	30	98

Trockenheit im Hals, bitterer Geschmack

		N. P.	Puls
	6^h Mydriasis maximal . . .	35	92
	6^h ^{30} rechtes Auge keine Mydriasis		
16. X.	7^h Mydriasis maximal . . .	69	100
	8^h „ „ . . .	65	98
	8^h ^{30}	∞	100
	12^h	∞	96—98
	Seit 9 Uhr keine Beschwerden im Hals mehr.		
17. X.	7^h Mydriasis maximal . . .	60 cm	80
	Keine Reaktion auf Licht		
	10^h „ „ .	60 „	88
	10^h p. m. „ „ .	60 „	88—100
	Pupille reagiert noch nicht auf Licht		
18. X.	7^h Mydriasis fast maximal .	50 cm	84
	Pupille reagiert schwach auf Licht.		
	2^h Mydriasis gleich	45 cm	98
	4^h Mydriasis noch $^1/_2$ . .	45 „	98
	10^h	30 „	88
19. X.	7^h Mydriasis noch $^1/_2$ . . .	30 „	88
	Reaktion auf Licht gut		
	10^h Mydriasis noch $^1/_2$ . . .	30 „	96
	6^h p. m. noch $^1/_3$ gut . . .	25 „	92
20. X.	7^h Mydriasis gut $^1/_3$ . . .	20 „	92
	2^h „ „ $^1/_3$ . . .	19 „	88
	6^h „ $^1/_3$	18 „	96
21. X.	7^h Mydriasis schwach $^1/_3$ . .	15 „	96
	2^h „ „	15 „	88
	10^h p. m.	14 „	92
	Lesen bei Licht ohne Beschwerden.		
22. X.	7^h Mydriasis wenig verändert noch schwach $^1/_3$	12	96
	12^h „ „	12	96
	2^h	10 cm	88
	Accomodationslähmung erloschen		
	4^h—10^h „ „		92

		N. P.	Puls
23. X.	7^h Mydriasis deutlich ($^1/_4$) .	10	92
	— 10^h Mydriasis deutlich .	10	96—100
24. X.	7^h Mydriasis noch deutlich $^1/_6$ d. ganz. Tag.		
25. X.	7^h Mydriasis noch merklich, gegen Abend verschwunden.		

Eumydrin 1%.

17. XII. $5^{h\,20}$ $3^1/_2$ gtt. durch Herrn Dr. Neustätter.

		N. P.	Puls zw.
	$5^{h\,20}$	10 cm	
	$5^{h\,45}$ Mydriasis maximal . .	20 „	96–100
	6^h	22 „	„
	$11^{h\,30}$	32 „	„
18. XII.	7^h	30 „	„
	9^h Mydr. nimmt etwas ab .	30 „	„
	1^h „ „ „ „ .	28 „	„
	3^h gut $^1/_2$	28 „	„
	7^h noch $^1/_2$	28 „	„
	11^h schwach $^1/_2$	26 „	„
19. XII.	7^h schwach $^1/_3$	22 „	„
	3^h fast normal	21 „	„
	5^h normal	21 „	„
	7^h	20 „	„
	$11^{h\,30}$	16 „	„
20. XII.	7^h	12 „	„
	10^h	10 „	„

Keine Beschwerden im Hals, keine Einwirkung auf Puls.

Wie aus beiden Tabellen deutlich ersichtlich, war der Eintritt der Mydriasis bei beiden ein prompter und erreichte in beiden Fällen ziemlich bald den Höhepunkt, jedoch hielt die Mydriasis bei Atropin volle

8 Tage an, während sie bei Eumydrin am zweiten Tage erlosch. Die Accomodationslähmung erreicht bei 1% Atropin schon nach wenigen Stunden ihr maximum, während bei 1% Eumydrin lediglich eine Verschiebung des Nahepunktes von 10 cm auf 32 cm eintritt, um dann wieder abzuklingen. Die Accomodationslähmung ist bei Eumydrin 1% also nur eine teilweise, hält aber dafür länger an wie die Mydriasis. Bei Atropin ist also die mydriatische Wirkung eine länger andauernde, bei Eumydrin umgekehrt die Wirkung auf die Accomodation und zwar noch ziemlich intensiv, wenn die Mydriasis schon längst erloschen ist. Die länger andauernde Wirkung auf die Accomodation beim Eumydrin ist aus den folgenden Tabellen der Prüfungsergebnisse mit 3 und 4% Eumydrinlösung noch deutlicher ersichtlich, während, was Dauer der Mydriasis betrifft, auch 3—4% Eumydrinlösung der 1% Atropinlösung noch weit nachstehen.

3% Eumydrin-Lösung.

8. X. $5^{h\,30}$ eingeträufelt von Herrn Dr. Neustätter
$3^1/_2$ gtt. . . . . 10 cm 98–100
6^h Mydriasis $^2/_3$ . . . . 23 „ 100
Bitterer Geschmack im Mund
$6^{h\,50}$ Mydriasis maximal . . 32 „ 100
Bitterer Geschmack, Trockenheit in Nase und Rachen
$7^{h\,30}$ Mydriasis maximal . . 32 „ 100
9^h „ „ . . 32 „ 100
Trocken im Hals, Jucken in Nase
12^h Schluckbeschwerden, starke Kopfschmerzen, bitterer Geschmack, rechtes Auge keine Mydriasis.

9. X.	7^h Mydriasis maximal . .	32 cm	88
	Noch Kratzen im Hals		
	10^h Mydriasis maximal . .	32 „	92
	Trocken im Hals, Pupille reagiert schwach auf Licht		
	12^h Mydriasis maximal . .	32 cm	100
	4^h „ wird schwächer	32 „	
	10^h noch $^1/_2$	30 „	100
	Trocken im Hals		
10. X.	7^h Mydriasis noch $^1/_3$ . .	25 „	88
	Accommodationslähmung lässt nach, im Hals keine Beschwerden		
	10^h Mydriasis noch $^1/_3$ . .	25 cm	98
	6^h „ $^1/_6$	20 „	88
	10^h „ $^1/_6$	20 „	98
11. X.	7^h Mydriasis erloschen . .	15 „	88
	10^h „ „ . .	15 „	96
	10^h p. „ „ . .	14 „	100
12. X.	7^h Mydriasis erloschen, Lesen noch erschwert	12 cm	100
	6^h p. m. Lesen noch erschwert	11 „	100
	10^h p. m.	10 „	100
	Mydriasis und Accommodationslähmung erloschen.		

Eumydrin $4^0/_0$ $3^1/_2$ gtt.

30. IX.	$4^{h\,45}$ eingeträufelt	N. P.
	$5^{h\,10}$ Mydriasis beginnt	
	$5^{h\,40}$ „ maximal	18 cm
	6^h „ „	21,5 „
	Bitterer Geschmack im Hals, Trockenheit im Hals und in der Nase	

N. P.

30. IX. 10^{h} Mydriasis maximal . . . . . 28 cm
Sehr trockener Hals, Schlucken erschwert, Lider an beiden Augen gerötet und geschwollen
12^{h} Mydriasis maximal . . . . . 25 cm
Schlucken erschwert, Augen brennen.

1. X. 7^{h} Mydriasis maximal . . . . . 35 cm
Trockenheit im Hals
2^{h} Mydriasis lässt nach . . . . . 35 „
3^{h} $^{2}/_{3}$ erweit. Pupille . . . . . 32 „
Pupille reagiert eben auf Licht und etwas stärker auf Accommodation. Lesen in ca. 40—50 cm noch erschwert
8^{h} Pupille noch $^{2}/_{3}$ erweit. . . . 30 cm
Trockenheit im Hals.

2. X. 7^{h} Pupille noch $^{1}/_{3}$ erweit. . . . 24 cm
Keine Beschwerden im Hals
12^{h} Pupille schwach $^{1}/_{3}$ erweitert, reagiert leicht auf Licht . . . 19 „
5^{h} Pupille schwach $^{1}/_{3}$ erweitert . 17 cm
Lesen bei Licht noch erschwert
10^{h} Status idem.

3. X. 7^{h} Pupille noch etwas erweit. . . 17 „
— 8^{h} pur. stat. idem . . . . . 17 „
Pupille erweitert sich noch nicht so stark wie die rechte bei halbem Licht. Befund aufgenommen von Herrn Dr. Neustätter.

4. X. Mydriasis fast erloschen. Lesen noch weiter erschwert . . . . . 14 cm

5. X. Mydriasis erloschen . . . . . 12 cm

6. X. 8^{h} p. m. Mydriasis erloschen . . . 11 „

7. X. 7^{h} Mydriasis und Accommodationslähmung erloschen.

Mit 1% Homotropinlösung hat 1% Eumydrinlösung gemeinsam das schnelle Eintreten einer starken Mydriasis, die bei beiden in ca. 20 Minuten ihren Höhepunkt erreicht, langsam abklingt und fast gleichzeitig erlischt. Ebenfalls ist die Einwirkung von Homatropin auf die Accomodation eine sehr kräftige und maximale, aber schnell vorübergehende, während beim Eumydrin die Lähmung keine vollständige wird, dafür träge ist, indem sie erst nach $2^1/_2$ Tagen völlig abklingt. Mit Homatropin kann Eumydrin also nicht gut konkurrieren, da die Accomodationslähmung bei letzterem keine vollständige wird und zu schleppend ist, während beim Homatropin sowohl Mydriasis wie Accomodationslähmung rasch einsetzen, aber auch ebenso schnell wieder verschwinden.

Homatropinum hydrobromicum 1%.

			N. P.	Puls
29. X.	$5^{h\,30}$	$3^1/_2$ gtt.	10 cm	88
	$5^{h\,40}$	Mydriasis fast $^2/_3$	18 „	88
	$5^{h\,55}$	Mydriasis fast maximal .	28 „	88
	6^h	„ maximal . . .	35 „	88
	$6^{h\,25}$	„ „ . . .	60 „	88
	7^h	„ „ . . .	∞	96
	8^h	„ „ . . .	∞	100
	$8—11^h$	„ „ . . .	∞	96
30. X.	7^h	Mydriasis $^1/_2$	14 cm	88
	8^h	„ $^1/_2$	13 „	
	Pupille reagiert schwach auf Licht			
	$8—12^h$	Mydriasis $^1/_2$ . . .	13 „	88
	2^h	„ $^1/_2$ . . .	11 „	97
	6^h	„ $^1/_2$ . . .	10 „	92

				N. P.	Puls
31. X.	7 h	„	1/3 . . .	10 „	88
	4 h	„	schwach 1/3 .	10 „	
	6 h	„	1/4	10 „	
1. XI.	7 h	Mydriasis und Accommodationslähmung verschwunden.			

Das von Vaubel geprüfte Methylatropinium bromid Merk sollte dem Homatropin am nächsten kommen, indem es eine starke aber kurz andauernde Mydriasis erzeugt, doch konnten diese Angaben bei Prüfung des Präparates am gesunden Menschenauge nicht bestätigt werden. So ist aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich, dass die Mydriasis sich bei 1% Lösung nicht, wie Vaubel angibt, auf wenige Stunden erstreckt, sondern nach 2 Tagen noch deutlich bemerkbar war. Auch die Accomodationslähmung hält 2 Tage an, so dass das Methylatropiniumbromid nicht dem Homatropin nahe steht, sondern die gleichen Eigenschaften besitzt, wie das Methylatropiniumnitrat = Eumydrin.

Methylatropiniumbromid Merk.

10. II. 03	5.15	3 1/2 gtts. einer 1% Lösung eingeträufelt durch Herrn Dr. Neustätter.			
			N. P. normal	10	
	5.35	Mydriasis halb	„	12 Puls	84
	5.55	„ fast maximal	„	13 „	84
	6.15	„ maximal	„	13 „	84
	6.30	„ „	„	14 „	84
	6.45	„ „	„	14 „	84
	7.h	„ „	„	14 „	84

10.II.	7.30	Mydriasis maximal	N. P.	14	Puls 84
	8.h	„	„ „	15	„ 88
	8.30	„	„ „	15	„ 92
	9.10	„	„ „	15	„ 88
	9.45	„	„ „	15	„ 88
	10.h	„	„ „	16	„ 88
	10.30	„	„ „	16	„ 84
	11.h	„	„ „	16	„ 84
	12.h	„	„ „	16	„ 84
11.II.	8.h	„	„ „	15	„ 84
	10.h	„ noch fast maximal	„	15	„ 88
	11.h	„ „ „ „	„	15	„ 88
	12.h	„ gut 1/2	„	15	„ 88
	2.h	„ 1/2	„	15	„ 84
	4.h	„ schwach 1/2	„	14	„ 84
	6.h	„ „ 1/2	„	14	„ 88
	8.h	„ „ 1/2	„	14	„ 88
	11.h	„ „ 1/2	„	14	„ 88
12.II.	8.h	„ noch 1/3	„	12	„ 84
	12.h	„ schwach 1/3	„	12	„ 84
	4.h	„ noch bemerkbar	„	12	„ 84
	6.h	„ kaum mehr bemerkbar	„ normal	10	„ 84

Nach Einträufelung keine Beschwerden im Hals, keine Trockenheit oder bitterer Geschmack.

Die Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Atropinabkömmlinge auf Mydriasis und Accomodation lassen sich am besten aus nachfolgender zusammenfassender Tabelle ersehen.

Dauer der Mydriasis bei:

1% Atropin 8 Tage,
1% Eumydrin 2 Tage,
1% Homatropin 2 1/2 Tage,

Dauer der Mydriasis bei:

1% Methylatropinbromid 2 Tage,
3% Eumydrin 2 Tage,
4% Eumydrin 3 Tage.

Dauer der Accomodationslähmung:

1% Atropin $5^1/_2$ Tage,
1% Eumydrin $2^1/_2$ Tage,
1% Homatropin 1 Tag,
1% Methylatropinbromid 2 Tage,
3% Eumydrin 4 Tage,
4% Eumydrin 6 Tage.

Demnach steht Eumydrin, was die Dauer seiner mydriatischen Wirkung anbelangt, dem Atropin nach; es ist, bei gleicher Concentration angewandt, ungefähr 10× schwächer, genau so wie das Merk'sche Präparat. Die Wirkung auf die Accomodation ist erst bei höherer Concentration 4% Eumydrin gegen 1% Atropin eine gleichandauernde, doch kommt es auch bei dieser 4% Eumydrinlösung zu keiner vollständigen Lähmung. Die Verwendung von Eumydrin wäre also da angezeigt, wo eine rasch einsetzende starke Mydriasis erwünscht ist, dieselbe lässt sich aber ebenso gut mit Homatropin erreichen, wobei letzteres noch den Vorzug hat, dass die lähmende Wirkung auf die Accomodation eine schneller vorübergehende ist.

In einer inzwischen noch erschienenen Publikation aus der ersten Augenklinik von Prof. Schnabel in Wien[1]) kommt Dr. Goldberg auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resumé, dass die Eumydrinlösung 1:100 zu Untersuchungszwecken des Augenarztes von der ihr nahestehenden Wirkung der Atropinlösung 1:1000 den Vorzug hat, eine ausreichende Er-

[1]) Heilkunde 1903, 3. Heft.

weiterung, die wohl 2,5—3 mm betragen muss, um 5—8 Minuten früher zu stande zu bringen, als Atropinsulfatlösung und dass ihr Effekt gegen das Ende des zweiten Tages bereits verschwindet, während die Wirkung des letzteren noch am vierten Tage nachweisbar ist. Diese Angaben stimmten mit obigen Daten genau überein.

Vor der Homatropinlösung von gleicher procentischer Concentration hat nach Goldberg die Eumydrinlösung 1:100 den Vorzug ausgiebigerer Wirkung und den gering zu bewertenden Nachteil einer um etwa 12 Stunden länger dauernden Pupillenbeeinflussung.

Wie also aus den Untersuchungen am gesunden Auge hervorgeht, sind die Vorteile des Eumydrin ziemlich untergeordneter Bedeutung, so dass eine direkte Veranlassung, vom Atropin zum Eumydrin überzugehen, für die ophthalmologische Praxis nicht vorliegt.

Das Eumydrin in seiner Verwendung für die interne Therapie zeigte günstigere Resultate, da sich die Angaben der pharmakologischen Prüfung, wonach der Hauptvorteil des Eumydrins bei interner Darreichung in dem vollkommenen Fehlen der Wirkungen auf das Centralnervensystem liegen soll, bestätigten.

Das Eumydrin wurde intern angewandt gegen eines der quälendsten Symptome, die der Verlauf einer chronischen Phthise mit sich bringt, gegen die Nachtschweisse.

Um zu verstehen, wie sich in dem Gesamtbilde dieser Krankheit die Einzelerscheinungen der Nacht-

schweisse, gegen welche das neue Mittel sich richtet, erklären lassen, müssen wir zum Verständnis des Pathologischen zurückgreifen, auf die normale Schweisssekretion, die nach eingehenden Untersuchungen abhängt von der

1. Innervation der Gefässe,
2. Ihrer Füllung,
3. Temperatur.

1. Neben dem Sympathicus, der als Schweisssekretionsnerv κατ' ἐξοχήν gilt — Leute mit einseitiger Sympathicuslähmung zeigen Aenderungen der Schweisssekretion[1]) — sollen auch noch cerebrale resp. spinale Schweissfasern existieren, was ja dadurch wahrscheinlich gemacht wird, als Gemütsinsulte, wie Angst, die hauptsächlich das Cerebrum treffen, Schweisssekretion erregen können.

Diese Affekte können aber durch Vermittlung der Nervenfasern auch noch auf ein anderes Moment hinwirken, das von Wichtigkeit ist für die Schweisssekretion, nämlich auf die

2. Füllung der Gefässe (Schamröte). Entsprechend der mehr oder minder starken Füllung des Circulationssystems sinkt oder steigt die Sekretion von Schweiss, was als ein Analogon für die Resultate zu betrachten ist, die von Haidenhain[2]) für die Speichelsekretion gefunden, nämlich, dass ein höherer Druck in den Gefässen und eine beschleunigtere Blutzufuhr die Schweisssekretion fördern. Ein höherer Druck, eine Beschleunigung in der Blutzufuhr ist ein Plus von mechanischer Arbeit, wodurch Wärme pro-

[1]) Luchringer. Neue Beiträge zur Schweisssekretion. Pflügers Archiv XXII p. 126.

[2]) Haidenhain, Studien aus dem physiolog. Laborat. Breslau 1868.

duziert wird, und so kommen wir zu einem dritten wichtigen Faktor, der mitspricht in der Physiologie der Schweisssekretion, zum Temperatureinfluss.

Die Temperaturschwankungen, denen die Schweissdrüsen an der Oberfläche des Körpers ausgesetzt sind, erhöhen die Empfindlichkeit und Reizbarkeit der Drüsen und lassen sie auf Aenderungen in der Gesamtwärme des Körpers, z. B. beim Fieber, durch Sekretion reagieren.

Wirken nun bei der Erscheinung der Nachtschweisse der Phthisiker die pathologischen Momente auf diese physiologischen Postulate ein?

Der solidarische Zusammenhang aller Teile des menschlichen Körpers macht es erklärlich, dass ausser den an den Lungen unmittelbar angreifenden Schädlichkeiten auch durch ihre allgemeinen und indirekten Wirkungen die Phthise auf das Nervensystem wirkt. Es ist bekannt, dass die Infektionskrankheiten in ihrer Wirkung auf das Nervensystem entweder reizend oder lähmend sich äussern, und dass dadurch oftmals eine dauernde Zustandsänderung im Nervensystem hervorgerufen wird, die wir als reizbare Schwäche bezeichnen. Sichergestellt ist eine direkte giftige Wirkung des betreffenden Virus auf das Nervensystem bisher allerdings nur bei Typhus, Pocken, Wechselfieber, wird aber bei anderen fieberhaften Erkrankungen wie Phthise Pneumonie und Rheumatismus auch als sehr wahrscheinlich angenommen.

Wie auf die Nerven, so wirkt die Phthise auch auf die Gefässe, der Tonus derselben lässt in allen Contumptionskrankheiten nach, und namentlich zeigt bei der Phthise das schon frühzeitige Auftreten der Kirchhofsrosen oder der hektischen Röte auf den Wangen

der sonst so anämischen Phthisiker, dass eine Erschlaffung der Gefässwand eingetreten ist. Es kommt im Verlaufe der Krankheit noch eine weitere Störung hinzu, die für die mangelnde Contractionsfähigkeit der Gefässe von Belang ist, das ist die Amyloiddegeration, die in allererster Linie nicht die Organe pathologisch verändert, sondern die Muskulatur der Gefässe, die für den Tonus derselben massgebend sind.

Während die Anfangsstadien der Phthise von dem dritten Postulat für das Zustandekommen der Schweisssekretion, dem Fieber, meist frei zu sein pflegen, wenn es sich nicht gerade um rapid verlaufende Fälle handelt, sehen wir bei vorgeschritteneren Fällen das bekannte hektische stark remittierende Fieber. Als Ursache dafür nimmt man neuerdings das Eintreten einer Mischinfektion an, obgleich die Infektion mit Tuberkelbazillen wohl allein auch schon Fieber zu erzeugen vermag.[1]) Man findet in cavernen Streptococcen, Pneumococcen, Influenzabazillen, die entweder durch Eindringen in die Blutbahn oder durch Abgabe von Toxinen Fieber hervorrufen könnten. In weiterem Verlaufe könnte dann das Fieber wohl auch noch bedingt sein durch Zersetzungen nicht nur am Orte der Krankheit, sondern auch im übrigen Körper. Die Endprodukte nicht näher bekannter Natur, die durch diese Zersetzungen im Körper gebildet werden, erscheinen durch die Diazoreaction für uns erkenntlich dann im Harn.

Die erforderlichen Momente für das Zustandekommen einer Schweisssekretion bei phthisischen Prozessen sind also gegeben und das therapeutische Vor-

[1]) Stadelmann, Berl. Kl. W. 1900, Nr. 20.

gehen gegen diese, namentlich nachts auftretenden Schweisse, kann sich nun in sehr verschiedener Weise gestalten, nur muss man nicht in jedem Falle dagegen einschreiten, da viele Phthisiker bei einem mässigen Schweiss sich wohler fühlen, als bei trockener Hitze oder häufigem Frösteln. Als Initialbehandlung versuche man da mit äusserlichen Mitteln auszukommen, teils um den Magen zu schonen, teils um die mancherlei Nebenwirkungen der innerlich wirksamen Mittel zu vermeiden. Ihre Zahl ist sehr gross, was kein Nachteil ist, teils weil keines absolut sicher wirkt, teils weil sich die Wirkung mit der Zeit abstumpft. Dahin gehören das Trinken von Salbeithee, kalter Milch, eventuell mit Cognac.[1]) Dann die grosse Zahl der pharmazeutisch wirksamen Mittel, wie Agaricin, Kampfersäure, Picrotoxin in alcoholischer Lösung, ferner Sulfonal und dann das Atropin, mit dem wir uns etwas eingehender befassen müssen, da das Eumydrin unter dem Titel, ein neuer Atropinersatz, erscheint, dessen Anwendung in dem ganz erheblichen Zurückdrängen der schädlichen Nebenwirkungen der gewöhnlichen Atropinsalze auf das Centralnervensystem vorteilhaft indiciert ist. „Eumydrin ist ein Atropinersatz ohne Centralnervensystemwirkungen".

Atropin unterdrückt den Schweiss dadurch, dass

1. die Hyperämie der Haut eine Aenderung erfährt;
2. die beschleunigte Circulation durch Verengerung der peripheren Aa. abgeschwächt wird;

---

[1]) Schüler, Einige Punkte der Diagnose und Therapie der Phth. B. Kl. W. 1900, No. 16.

3. der nervöse Contact vom Centrum aus durch Parese oder Paralyse der peripheren Nervenendigungen erschwert oder unterbrochen wird.

Doch ist die Anwendung des Atropins trotz dieser vorgenannten Wirkungen eine in Bezug auf die Unterdrückung des Schweisses durchaus unsichere. Eine Gabe, die bei dem einen wirkungslos, erzeugt bei dem anderen schon Vergiftungserscheinungen, sodass schon auf 1 Milligramm hin ein tödlicher Ausgang in einem zweiten Fall auf 10 Milligramm nur leichtere Vergiftungserscheinungen beobachtet wurden.[1]) Es liegen über die Anwendung des Mittels ausgedehnte Versuchsreihen von Fräntzel[2]) vor, der in 100 Fällen 28 mal die Schweisssekretion ganz verschwinden sah, 28 mal vermindert, während die anderen Fälle keine Reaktion zeigten. Nach diesem Berichte wurden aber in 63 Fällen teils leichtere, teils schwere Intoxikationen beobachtet. 4 mal traten profuse Durchfälle auf. Die leichteren Störungen bestanden in Schwächegefühl, auffallender Blässe oder Röte, Trockenheit im Hals, Verwirrung und Schwindel. Andere haben auch Hallucinationen, Sprach- und Sehstörungen beobachtet. Zu ungefähr den gleichen Resultaten wie Fräntzel kommt der Bericht der IV. medizinischen Abteilung des k. k. Krankenhauses Wieden.[3])

Wir sehen also, dass die Wirkung des Atropins eine anerkennenswerte aber unsichere, sowohl in Bezug auf seine Wirkung überhaupt, wie auch in Bezug

---

[1]) Penzoldt, Kl. Arzneibehandl. 249.
[2]) Virchow, Archiv. VIII, p. 120, 1873.
[3]) Wien 1876.

auf den möglichen Eintritt lästiger Complicationen, die das Mittel nur immer mit einer gewissen Vorsicht zu verwenden gestatten. Es muss deshalb ein dem Atropin an Wirkung gleich kräftiges Mittel, mit dem man die dem Atropin anhaftenden Mängel ausschalten kann, für die interne Therapie eine willkommene Gabe sein. Als solches Mittel kündigt sich das Eumydrin an. Die vor 2 Jahren an ungefähr 15 Patienten zunächst mit Atropinchloracetamid vorgenommenen Versuche führten zu einem negativen Resultat, da dieser Atropinabkömmling nicht nur in seinem Wirkungseffekt äusserst schwach war, sondern es traten auch bei 2 Patienten unliebsame Nebenerscheinungen auf. Eine einzige Krankengeschichte, die dies in prägnanter Weise zum Ausdruck bringt, sei von dieser Versuchsreihe angeführt.

Max Mader, 30 Jahre. Seit einem Jahre Husten, Nachtschweisse.

Schmächtig gebauter Mann in beträchtlich reduziertem Ernährungszustand. Schall über den beiden Spitzen vorn und hinten gedämpft. Rechts vorn oben tympanitischer Schall. Ueber den Lungen feuchte, diffuse Rasselgeräusche, Bronchialatmen (stellenweise) und pleuritisches Reiben.

Er schwitzt gewöhnlich gegen Morgen hin ein paar Stunden.

20. Juli 0,001 Atropinchloracetamid. Patient erbricht nach 1 Stunde, fängt nach 2 Stunden an zu schwitzen und schwitzt von abends 10 Uhr bis morgens gegen 6 Uhr; hat Kopfschmerzen, Gefühl grosser Abgeschlagenheit.

21. Juli abends eine Pille, Schweisse weniger stark, aber die Kopfschmerzen kehren wieder.

22. Juli. Patient weigert sich, die Pillen als ihm nicht bekömmlich weiter zu nehmen.

Wenn auch dieser Fall in einer etwas krassen Weise den geringen Nutzen dieses Atropinderivates zeigt, so wurde doch auch auf Grund der Beobachtung an anderen Patienten, von denen einige leichtere Besserung, andere keine Wirkung, ja sogar unangenehme subjektive Empfindungen verspürten, bald klar, dass das Mittel nicht geeignet sei, den anderen schon vorhandenen und namentlich dem Atropin eine aussichtsvolle Konkurrenz zu bieten. Die Versuche mit diesem Präparate wurden dann auch eingestellt. Die geringe Wirkung des Mittels war auf seine Schwerlöslichkeit und die dadurch bedingte geringe Resorptionsfähigkeit zurückzuführen. Das als Ersatz dafür von den Farbenwerken vorm. Friedr. Bayer & Co. erhaltene Eumydrin (Methylatropiniumnitrat) hielt den Vergleich mit dem Atropin sehr gut aus, da sich thatsächlich bei allen Versuchen ein vollkommenes Fehlen cerebraler Erscheinungen oder sonstiger übler Nebenwirkungen feststellen liess. Es wurden dann noch Versuche unternommen, die bei Aspiringaben oft auftretenden lästigen Schweisse durch eine gleichzeitige Gabe von Eumydrin zu unterdrücken.

Ich lasse jetzt die klinischen Beobachtungen folgen, um daraus dann zuletzt die sich ergebenden Schlüsse zu ziehen.

Die Pillen wurden hergestellt zu 0,001 und davon abends gegen 6 Uhr gegeben.

Frau E., 47 Jahre. Ziemlich grosser Körper in reduziertem Ernährungszustand, Hautfarbe blass, anämisch Thorax abgeflacht, Trichterbrust. Beiderseits hinten oben besonders rechts Schallverkürzung, darüber rauhes Inspirium und bronchiales Exspirium. Lungengrenzen nicht verschieblich. Kehldeckel geschwellt, Ulcerationen auf dem linken Aryknorpel. Patientin schwitzt sofort wenn sie einschläft.

21. August 1902. Eine P. schwitzt.
22. 1 P. nur gegen Morgen etwas.
23. 1 P. nicht geschwitzt, subjektives Wohlbefinden.
24. 1 P. etwas Schweiss.
25. 2 P. kein Schweiss, Befinden gut.
26.—31. Aug. 2 P. keine Schweisse, Befinden gut.
1. Sept. keine P. etwas geschwitzt.
2. Sept. keine P. schwitzt wieder.
3. Sept. keine P. starke Schweisse.
4. Sept. Aspirin 0,25, sehr starke Schweisse.
5. Sept. 2 Pillen + Aspirin, keine Schweisse.
6. Sept. 2 Pillen + Asp. 0,5, nicht geschwitzt.
7. Sept. 2 Pillen + Asp. 0,5, wenig Schweiss.

Frau H., 42 Jahre. Infra- und Supraclaviculargruben tief eingesunken, rechts wie links oben beiderseits vorn und hinten deutliche Dämpfung, links bronchiales Atmen über und unter der Clavicula bis zur dritten Rippe, zahlreiche feuchte Rasselgeräusche. Weiter unterhalb verschärftes Vesiculäratmen. Der Fall ist insofern interessant, als er sowohl mit Atropinchloracetamid wie mit Eumydrin behandelt wurde.

I. Atropinchloracetamid.

27. Juli 1901, Patientin schwitzt stark nachts.
28. Juli 1 P., schwitzt etwas weniger.

29. Juli 1 P., schwitzt.
30. Juli 1 P., weniger.
1. Aug. 2 Pillen, schwitzt noch etwas.
2.—7. 2 Pillen, Schweisse.
7.—12. 2 Pillen, keine Schweisse.
12.—15. 2 Pillen, Schweisse.
15.—17. Atropin, keine Schweisse, keine Beschwerden.
17.—19. ausgesetzt, schwitzt.
19.—21. Atropin, keine Schweisse.

II. Eumydrin.

August 1902, schwitzt sowie sie schläft, Tag wie Nacht.
21. Aug., schwitzt nicht.
22. Aug., etwas Schweiss.
22.—24. Aug., stärkeres Schwitzen.
25.—28. Aug. 1 P., keine Schweisse.
29. Aug. 1 P., Schweisse.
30. Aug. 2 P., Schweisse.
31. Aug. 3 P., weniger.
1. Sept. 4 P., nicht geschwitzt, Patientin hat keine Beschwerden, Puls 104, nach 1 Stunde 112, nach 3 Stunden 120, Pupillen etwas weiter, keine Trokkenheit im Halse, keine subjektiven Beschwerden wie Herzklopfen, Schwindel.
2. Sept. 3 Pillen, nicht geschwitzt, Puls 96, nach 2 Stunden 108.
3. Sept. 2 P., keine Schweisse.
4. Sept. Aspirin 0,25, starke Schweisse.
5. Sept. 2 P., Asp. 0,25, geringe Schweisse.
6. Sept. 3 P., Asp. 0,25, keine Schweisse.
7. Sept. keine P., Schweisse.

Johanna K., 23 Jahre. Thorax langgestreckt, Zurückbleiben der linken Hälfte beim Atmen. Links

hinten oben Schallverkürzung bis zur fostainfra spinata. Vom angulus ocapulae an wieder Schallverkürzung. Rechts hinten oben verkürzter Schall. Grenzen nicht verschiebbar. Beiderseits verschärftes Atmen, mittel- und grossblasiges Rasseln.

21. Aug., Nachts Schweisse.
22. Aug. 1 P., nur auf der Stirn noch geschwitzt.
23. Aug. 1 P., keine Schweisse.
24. Aug. 1 P., keine Schweisse.
Tritt aus.

B., 30 Jahre alte Fuhrmannswitwe. Seit Juli bettlägerig. Mittelgrosse, kräftig gebaute Patientin. Aeussere Haut blass, Supraclaviculargruben eingesunken. Schall über der linken Spitze gedämpft, hinten darüber verschärftes In-, verlängertes Exspirium mit Knisterrasseln. Rechte Spitze Vasikuläratmen mit Knisterrasseln.

Schweisse stark, namentlich nachts aber öfter auch am Tage.

21. Aug., wenig Schweisse.
22. Aug., wenig Schweisse.
23. Aug. 2 P., keine Schweisse.
24. Aug. k. P., keine Schweisse.
25. Aug. k. P., keine Schweisse.
26. Aug. k. P., wenig Schweisse.
27. Aug. 1 P., kein Schweiss.
28. Aug. 1 P., wenig Schweiss.
29. Aug. 2 P., kein Schweiss.
30. Aug. 3 P., kein Schweiss.
31. Aug. 4 P., kein Schweiss, keine Beschwerden, Puls 25, nach 2 Stunden 27 in $^1/_4$ Minute.

1.—2. Sept. k. P., wenig Schweiss.

4. Sept. 0,25 Aspirin, 2 Pillen, kein Schweiss.
5. Sept. 0,25 Asp., Schweiss.
6. Sept. 0,25 Asp., Schweiss.
7. Sept. 0,25 Asp., 2 P., kein Schweiss.
8. Sept. 0,25 Asp. 2 P., kein Schweiss.
9. Sept. 0,5 Asp. k. P., Schweiss.
10. Sept. 0,5 Asp. 2 P., keine Schweisse.

G. Wally, 25 Jahre. Typhus-Decubitus, dabei Lungen-Schall etwas hinten, beiderseits verkürzt, aber vesikuläres Atmen.

Patientin ist fieberfrei, hat aber starke Schweisse.

21. Aug. 1 Pille, Schweisse besser.
22. Aug. 2 Pillen, geschwitzt.
23. Aug. 3 Pillen, nicht geschwitzt, keine Beschwerden.
25. Aug. 3 P., Schweisse.
26. Aug. 4 P., Schweisse, keine Beschwerden, Puls 96, nach 2 Stunden 112.
27.—28. Aug. 2 P., geschwitzt.
29. Aug. 2 P., nicht geschwitzt.
30.—31. Aug. k. P., nicht geschwitzt.

L., 47 Jahre, Vergolder. Anamnese: 1893 Lungen- und Brustfellentzündung, 1898 Lungenspitzencatarrh, Behandlung in Planegg. 1899 12. Juli Haemoptoe. Jetzt rechtsseitiger Spitzencatarrh.

Schwitzt gegen Morgen eine Stunde, aber wenig.

21. Aug. 1 P., schwitzt noch.
22. Aug. 1 P., schwitzt.
23. Aug. 1 P., kein Schweiss.
24. Aug. k. P., keine Schweisse.
25. Aug. 1 Asp., keine Schweisse.
2. Sept. 0,5 Asp., starke Schweisse.
3. Sept. 0,5 Asp., 2 Pillen, Schweisse.

4. Sept. — 2 Pillen, Schweisse.
5. Sept. — 3 Pillen, Schweisse.

V., 21 Jahre, Kellner. Mittelgrosser, ziemlich kräftiger, blasser Mann. Ueber beiden Spitzen verkürzte Atmung und verschärftes Exspirium.

20. Aug., Patient schwitzt nachts nicht regelmässig und nicht stark.
21. Aug. 1 P., geringe Schweisse.
22. Aug. 2 P., keine Schweisse.
23. Aug. 2 P., keine Schweisse.
24. Aug. k. P., Schweisse.
25. Aug. 2 P., Schweisse.
26. Aug. 2 P., keine Schweisse.
27. Aug. k. P., Schweisse.
28. Aug. Aspirin 0,25, k. Pillen, Schweisse.
29. Aug. Asp. 0,25, 1 Pille, Schweisse.
30. Aug. Asp. 0,25, 2 Pillen, Schweisse.
31. Aug. Asp. 0,25, 3 Pillen, keine Schweisse. Wohlbefinden.

W. 15 Jahre. Mittlerer Ernährungszustand. Supraclaviculargruben eingesunken. Rechts hinten oben Dämpfung ebenfalls vorn, rechts Atmungsgeräusch verschärft, einzelne catarrhalische Geräusche.

Schwitzt gegen Abend von 8 Uhr an 2—3 Stunden täglich, schon 14 Tage lang.

21. Aug. 1 P., Schweisse.
22. Aug. 2 P., keine Schweisse.
23. Aug. k. P., keine Schweisse, bleiben von da an aus.

W., 45 Jahre, Zugeherin. Mittelgrosse stark abgemagerte Patientin, links am Hals, in der Gegend des Kieferwinkels eine Narbe. Claviculargruben etwas ein-

gefallen, Spitze links hinten, oben verkürzt mit tympanitischem Beiklang. Atmungsgeräusch L H u. V bronchial.

23. Aug. 1 P., Schweisse.
24. Aug. 2 P., keine Schweisse.
25. Aug. 2 P., keine Schweisse, Oppressionsgefühl auf der Brust.
26. Aug. k. P., Schweisse.
27. Aug. 1 P., keine Schweisse.
28. Aug. 1 P., Schweisse.
29. Aug. 2 P., Schweisse.
30. Aug. 2 P., keine Schweisse.
31. Aug. 2 P., keine Schweisse.
1.—3. Sept. k. P., etwas Schweiss.
4. Sept. k. P., starke Schweisse.
5. Sept. 1 P., keine Schweisse.

A. Ella, 27 Jahre. Seit 4 Jahren lungenkrank. Seit der letzten Entbindung besonders schlechte Gesundheit. Gegen Morgen hin starke Schweisse. Thorax lang schmal gestreckt, wird bei der Inspiration nur noch mässig in seinen unteren Partien erweitert. Schall rechts, hinten oben und auch vorn oben gedämpft, links in den unteren Partien hypersonorer Schall. Hinten in den oberen Partien unbestimmtes Atmen mit grossblasigem und mittelgrossblasigem Rasseln, das zum Teil klingend ist.

1. Sept., Schweiss gegen Morgen.
2. Sept. 1 Pille, mässige Schweisse.
3. Sept. 2 Pillen, sehr wenig Schweisse.
4. Sept. 2 Pillen, keine Schweisse.
5. Sept. 2 Pillen, keine Schweisse.
6. Sept. keine Pille, keine Schweisse.

Bleibt frei.

K. August, 17 Jahre. Beide fossae supraspinatae gedämpft, rechte Spitze kürzer wie linke, mehrere Symptome am Hals, Atmungsgeräusch über beiden Spitzen verschärft, namentlich rechts.

1. Sept. 37,0 morgens, 39,0 abends, Schweisse.
2. Sept. 36,7 morgens, 38,2 abends, Schweisse.
3. Sept. 0,25 Aspirin, 37,3 morgens, 36,0 abends, Schweisse.
4. Sept. 0,25 Aspirin, 37,2 morgens, 39,1 abends, sehr starke Schweisse.
5. Sept. 0,5 Aspirin, 2 Pillen Eumydrin, 37,7 morgens, 36,7 abends, keine Schweisse.
6. Sept. 0,5 Aspirin, 37,8 morgens, 37,4 abends Schweisse.
7. Sept. 0,5 Aspirin, 2 Pillen Eumydrin, 38,0 morgens, 36,0 abends, wenig Schweiss.
8. Sept. 0,5 Aspirin, 38,5 morgens, 38,3 abends, Schweisse.
9. Sept. inklil. 37,2 morgens, 38,5 abends, Schweisse.
10. Sept. 0,5 Aspirin, 2 Pillen, 37,3 morgens, 36,0 abends, wenig Schweiss.

Wenn wir aus diesen klinischen Beobachtungen die Schlüsse ziehen, so sehen wir vor allem, dass das neue Mittel in jedem Falle auch von äusserst reduzierten Phthisikern mit schlechtem Magen und darniederliegender Verdauung ohne jede Ausnahme gut vertragen wurde, es wurden selbst bis zu 4 Pillen anstandslos vertragen und es traten dabei, worauf es hauptsächlich ankommt, nicht die unerwünschten Nebenwirkungen des Atropinsulfats auf, die in Mattigkeit, Aufregung, Unruhe, hastigen Bewegungen, Trockenheit im Halse, Rötungen und Blässe des Gesichts be-

stehen. Bei den grössten Gaben des neuen Mittels, und das ist sein unleugbarer Vorzug, wurden derartige Zustände auch nicht einmal andeutungsweise beobachtet und es verdient somit das Präparat vor dem Atropinsulfat in dieser Beziehung unbedingt den Vorzug. Eine geringe Steigerung der Pulsfrequenz wurde fast stets beobachtet, aber nie in einem solchen Masse, dass subjektive Klagen über Herzklopfen geäussert worden wären, die Steigerung der Pulszahl hielt sich auch bei grossen Gaben in mässigen Grenzen. Aber ebenso wie beim Atropinsulfat macht sich auch beim Eumydrin eine gewisse Unsicherheit in dem Eintritt der Wirkung geltend, bei dem einen Patienten schlägt das Mittel gut schon in geringen Dosen an und es lässt sich eine ganze Zeit lang zur therapeutischen Bekämpfung der lästigen Nachtschweisse verwerten, bei anderen dagegen sind kleine Gaben vollständig wirkungslos und auch grössere Gaben vermögen ihre sekretionsbeschränkende Wirkung nur schwach aber nicht prompt und sicher auszuführen, so dass dieses neue Mittel wie auch alle anderen gegen die Nachtschweisse der Phthisiker empfohlenen, das Schicksal einer gewissen Unzuverlässigkeit teilt, dagegen den grossen Vorzug einer guten Verträglichkeit und eines Freiseins von unbeabsichtigten Nebenwirkungen hat, von welchem Standpunkt aus es unbedingt zum therapeutischen Gebrauch empfohlen werden kann. Mit Aspirin zusammengegeben, um einerseits die schon primär bestehenden und durch das Einnehmen von Aspirin noch gesteigerten Schweisse zu unterdrücken, andererseits um die temperaturherabsetzende Wirkung des Atropins ohne den lästigen, häufig folgenden Schweissausbruch sich zu Nutze zu machen, erwies

sich das Eumydrin ebenfalls unsicher, wenn auch entschieden wirksam. Zusammenfassend kann man sich dahin entscheiden, dass das Eumydrin wegen seiner guten Verträglichkeit und seines Freiseins von Centralnervensystemerscheinungen den Vorzug vor dem Atropin verdient bei der Behandlung der Nachtschweisse der Phthisiker, obwohl es nicht sicherer aber auch nicht unsicherer in seiner Wirkung ist, und dass es bei der Aspirindarreichung wegen seiner vollkommenen Unschädlichkeit bis zu Gaben von 0,004 und höher bei Eintreten von Schweissen sehr gut mit diesem combiniert, gegeben werden kann.

Zum Schlusse habe ich die angenehme Pflicht zu erfüllen, Herrn Prof. Sittmann, welcher mir die Anregung zu der Arbeit gab und sie weiter durch sein ihr zugewandtes Interesse förderte, bestens zu danken. Ebenso bin ich Herrn Prof. Dreser, Herrn Dr. Neustätter und vor allen Dingen Herrn Dr. Roelig für seine stete Hilfsbereitschaft und Liebenswürdigkeit meinen verbindlichsten Dank schuldig.

Lebenslauf.

Am 19. Mai 1878 wurde ich als Sohn des Oberstadtsekretärs Otto Erbe zu Berlin geboren. Ich besuchte das dortige Sophiengymnasium, das ich Michaelis 1898 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um 5 Semester in Berlin, 1 Semester in Marburg und 5 Semester in München Medizin zu studieren und dort die Approbation zu erlangen.

Willy Erbe, prakt. Arzt.

Jeder Millimeter der Zeitabscisse bedeutet 5 Minuten.
Die Höhe der Ordinaten in Millimetern entspricht der Zahl der in 5 Min. gelaufenen Touren.
Die rote Ordinate bezeichnet den Zeitpunkt der Injection.

Diagramm zu Versuch III.

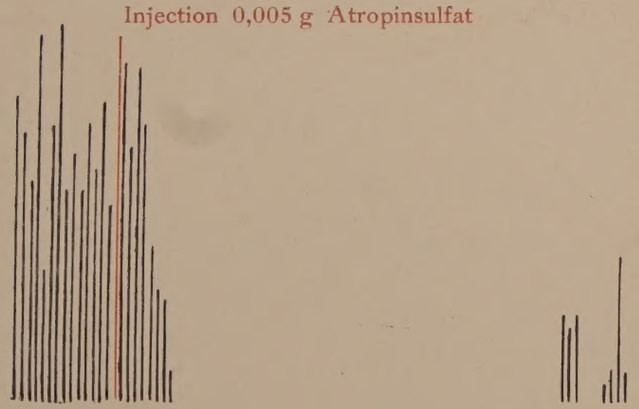

Diagramm zu Versuch I.

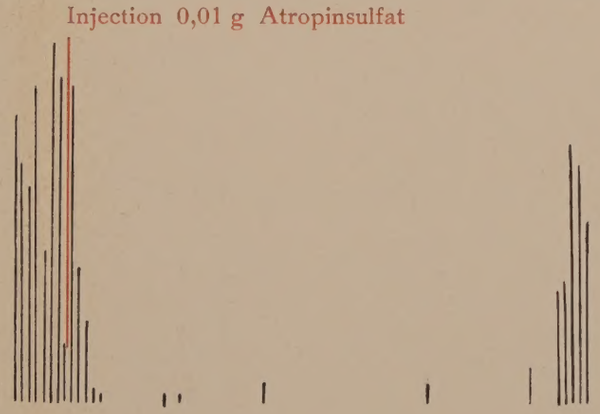

Diagramm zu Versuch II.

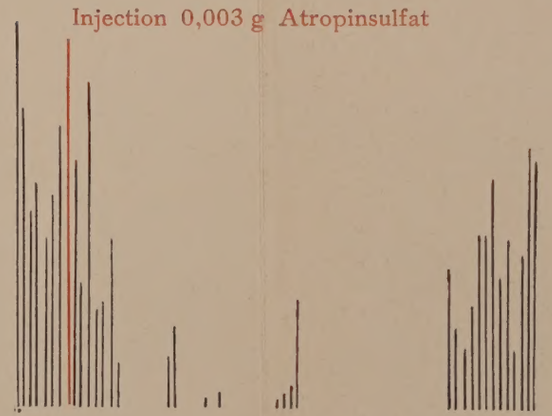
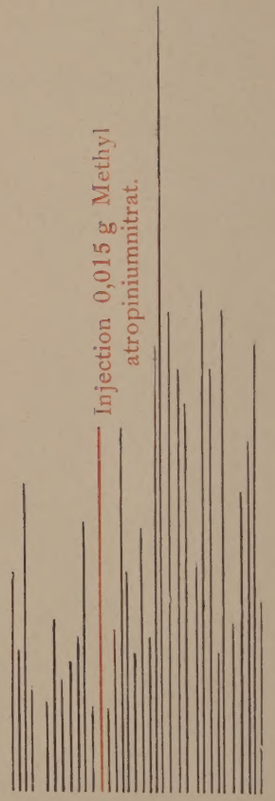
Diagramm zu Versuch IV.